



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 47/36</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/02185</p> <p>(43) 国際公開日 1998年1月22日(22.01.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02386</p> <p>(22) 国際出願日 1997年7月10日(10.07.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/183278 1996年7月12日(12.07.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 村上敏男(MURAKAMI, Toshio)[JP/JP] 有富英明(ARITOMI, Hideaki)[JP/JP] 上野直人(UENO, Naoto)[JP/JP] 〒134 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: QUICKLY DISINTEGRABLE COMPRESSION-MOLDED MATERIALS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 速崩壊性圧縮成型物及びその製造法</p> <p>(57) Abstract Quickly disintegrable compression-molded materials containing (a) fillers and (b) erythritol. These materials are highly disintegrable and soluble in the oral cavity or water and, therefore, can be easily taken. Also, they are highly hard and thus excellent in storage stability in the production and distribution stages. Owing to these characteristics, they can be appropriately blended with efficacious ingredients and used in the treatment or prevention of diseases in patients, in particular, the aged, infants or those having difficulty in swallowing.</p>		

(57) 要約

本発明は、(a) 賦形剤と (b) エリスリトールを含有する速崩壊性圧縮成型物及びその製造法に関する。この圧縮成型物は、口腔内あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有しているため、服用が容易であり、かつ強い硬度を有しているため、製造工程や流動過程における保存安定性に優れている。従って、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に老人、小児、嚥下困難な患者の病気の治療や予防に好適に用いることができる。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ共和国	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		
EE	エストニア						

明 細 書

速崩壊性圧縮成型物及びその製造法

技術分野

本発明は、医薬品、食品などの分野において、製剤の取り扱い上、通常の錠剤と同様に実用上十分な強度を有し、かつ、口中に含んだ時あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有する速崩壊性圧縮成型物及びその製造法に関する。

背景技術

医薬品、食品の分野における経口用固形製剤の剤形として、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、チュアブル錠、顆粒剤、散剤などが知られているが、患者の服用のし易さを考慮した剤形は少ない。特に、老人、小児や嚥下困難な患者にも適した、取り扱いが容易で服用のし易い剤形の開発が望まれている。錠剤やカプセル剤では、服用時に水を必要とし、また、大きい製剤や服用数量が多い場合には、飲み込みにくく、咽頭や食道につかえる等の問題がある。特に、老人、小児や嚥下困難な患者ではこの問題は大きく、時には喉に詰まって窒息状態に陥ったり、食道に付着して薬物の影響などにより炎症を起こしたりする場合もある。トローチ剤は口中で徐々に溶解又は崩壊させて、口腔、咽頭などに適用する剤形で、水を必要としないが、誤飲すると咽頭や食道に詰まるおそれがある。チュアブル錠は噛み砕いて服用する剤形で、水を必要としないが、咀嚼力の弱い老人や小児が服用するのに適していない。顆粒剤、散剤では、服用時に水を必要とし、また、口腔内に残留したり、服用時にむせたり、義歯間に入り込んで疼痛を起こしたりする問題がある。

一方、近年では、嚥下困難な重症患者に対して、経口又は経鼻に胃管カテーテ

ルを挿入して薬物を投与する経管投与法が実施されている。現状は、錠剤や顆粒剤を粉碎して、あるいは散剤をそのまま用い、水 20～30 ml に懸濁させて、注射器で胃管カテーテル内に注入する方法が行われている。しかし、操作が複雑で、時にはカテーテルの内径が 2～4 mm と細いため詰まり易いという問題がある。

これらの背景より、老人や小児もしくは嚥下困難な患者などにも適する剤形として、口中に含んだ時あるいは水の中に入れた時、速やかに崩壊もしくは溶解する剤形がいくつか知られている。

例えば、特公昭 62-50445 号公報には、医薬物質を含むゼラチンを主成分とする水溶液を、ポリ塩化ビニールシートの成型ポケット等に充填し、冷却して凍結させた後、凍結乾燥させて得られる解放マトリックス網状構造体の成型物が記載されている。この解放マトリックス網状構造体は、10～200 mg/ml の密度を有し、口腔内で 1～5 秒で急速に崩壊し、唾液とともに飲み込まれるため、服用を嫌がる患者においても吐き出すことが防げると記載されている。

一方、外国では、口腔内溶解型製剤として、R. P. Scherer 社（イギリス）の「Zydiss（商品名）」が商品化されている。この製剤の組成は明らかでないが、凍結乾燥法により製造されている。しかしながら、これら凍結乾燥法によって製造される製剤は、急速な崩壊性を有するが、強度が弱く、硬度の測定が不可能な程もろいという欠点がある。また、凍結乾燥の製造設備が必要で、製造に長時間を要することから、工業的生産性に劣る。

国際公開番号 WO 93/12769 号公報には、医薬物質と乳糖及びマンニトールを寒天水溶液に懸濁させ、PTP（Press Through Package）シート（ポリプロピレン製）の成型ポケット等に充填してゼリー状に固化させ、減圧乾燥した後、アルミ箔をシールして PTP 包装品とする口腔内崩壊性製剤が記載されている。この成型物は、400～1000 mg/ml の密度を有し、口腔内での崩壊時間は 5～20 秒程度である。また、2 kg 程度の硬度を有し、PTP 包装からの取り出しにおいても割れ、くずれ、欠けなどの発生が

ないと記載されている。しかし、この成型物は、通常の錠剤に比べると強度が弱い
ため、ビン包装などPTP包装以外の包装形態には適用困難である。また、製
造に長時間を要することから工業的生産性が劣る。

そこで、打錠法により製造される口腔内崩壊性製剤がいくつか報告されている。

特開平5-271054号公報には、薬効成分と糖類と前記糖類の粒子表面が
湿る程度の水分とを含む混合物を打錠する口腔内溶解型錠剤が記載されている。

国際公開番号WO 93/15724号公報には、①水に対する溶解速度の速い
医薬品添加物を錠剤構成成分の主体とすること、及び②医薬品を含有する錠剤を
湿式造粒法で製錠する過程において、圧縮成型に際し、水に対する溶解速度の速
い医薬品添加物と医薬品との練合物を乾燥前に圧縮成型するものであること、の
2点を特徴とする速溶錠が記載されている。

特開平6-218028号公報には、①湿潤した練合物を鋳型に充填し、圧縮
して成型することを特徴とする湿製錠の成型方法、②湿製錠の圧縮成型の前に、
湿製錠の圧縮面もしくは、圧縮パンチ表面に粉末を塗布して湿製錠の圧縮時の張
り付きを防止した湿製錠の成型方法が記載されている。

特開平8-19589号公報には、湿潤粉体を錠剤成型用の穴に充填し、前記
穴の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面の張り付き防止フィルムを介して成型用
金型により錠剤の形に成型する錠剤製造法が記載されている。

これらの方法は、湿式錠剤法による製法であり、成型時に湿潤剤を含有し、低
い圧力で成型されているため、乾燥後には、適度の空隙率を有する多孔性の錠剤
となり、軟らかくて崩壊性に優れている。

しかし、流動性の悪い湿潤粉体を充填、圧縮するために、充填バラツキが大き
く、張り付きを生じ易いという欠点がある。また、軟らかい成型物の形状を保っ
たまま乾燥する特殊な乾燥機が必要で、工業的生産性に劣る。

このため、工業的生産性に優れた、乾式打錠法による口腔内崩壊性製剤が報告
されている。

特開平5-310558号公報には、結合性が低い、成型性の悪いマンニトール又は乳糖に嵩比重60g/100ml未満のソルビトール粉粒体を配合することにより、成型性の高い他の添加剤、例えばセルロース系化合物、アクリル酸系化合物、ゼラチン等の配合量低減が図れ、崩壊性に優れた固形製剤組成物として得られることが記載されている。

国際公開番号WO 95/20380号公報には、成型性の低い糖類及び成型性の高い糖類を含有してなる、口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を有する口腔内溶解型圧縮成型物が記載されている。この成型物は、直径10mmφの錠剤で、硬度3～6kgを有し、口腔内での溶解時間は15～25秒と記載されている。しかし、打錠圧力を見ると50～400kg/杵（64～509kg/cm²）程度であり、通常の錠剤の打錠圧力約1000kg/cm²に比べるとかなり低い打錠圧で成型されている。このことから、この成型物は、通常の錠剤に比べ、もろく、落下衝撃強度等がかなり弱いものと推定される。

錠剤は、一般的に低い打錠圧で成型すると、崩壊性、溶解性は速くなるが、硬度が低いものとなり、高い打錠圧で成型すると高い硬度のものが得られるが、崩壊性、溶解性は遅くなる。

従来の錠剤は、製造工程、流通過程においても崩れない強い硬度を有するが、経口投与により消化管内で崩壊、溶解し、薬効成分を放出せしめることを目的としているため、口腔内における速やかな崩壊性、溶解性は考慮に入れていない。そのため、口腔内における崩壊性、溶解性に関しては十分でなく、速やかな崩壊性、溶解性と強い硬度とを同時に有する錠剤はなかった。

したがって、口腔内あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有するとともに、製造工程、流通過程において崩れないような強い強度を有する錠剤を開発する必要がある。

本発明の目的は、口腔内あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有し、かつ、製造工程及び流通過程において崩れない強い強度を有する速崩壊

性圧縮成型物を提供することにある。

本発明の他の目的は、上記のような優れた特性を有する速崩壊性圧縮成型物を、複雑な工程や特殊な設備を要することなく、通常の打錠法と同一の乾式法によって製造する、工業的生産性に優れた方法を提供することにある。

発明の開示

上記の如き問題点を解決すべく鋭意検討した結果、エリスリトールと有機賦形剤及び無機賦形剤から選ばれる成分とを含む混合物を打錠すると、予想外にも、製造工程及び流通過程で崩れない強い硬度を有し、かつ、口腔内あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有する速崩壊性圧縮成型物が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、(a) 賦形剤と (b) エリスリトールを含有することを特徴とする速崩壊性圧縮成型物及びその製造法を提供するものである。

発明の実施の形態

本発明において速崩壊性圧縮成型物とは、製剤の製造工程及び流通過程において実用上十分な強度を有する圧縮成型物であり、口中に含んだ時あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有する圧縮成型物である。

本発明に用いられる賦形剤としては、デンプン類、セルロース類及び糖アルコール類から選ばれる有機賦形剤、並びに無機賦形剤が挙げられる。

デンプン類としては、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられるが、このうち特にトウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプンが好ましい。本発明に用いられるデンプン類の粒子径については、特に制限はないが、粒子径が大きいと口腔内でのザラツキ感が生じ易いため、

粒子径 500 μm 以下のものが好ましい。

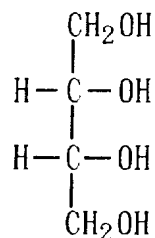
セルロース類としては、結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウムなどが挙げられるが、このうち特に結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースが好ましい。セルロース類の粒子径については特に制限はないが、粒子径が大きいと口腔内でのザラツキ感が生じ易いため、500 μm 以下が好ましい。

糖アルコール類としては、エリスリトール以外の糖アルコールであって、例えばD-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール、マルチトール、無水マルトース、含水マルトース、無水ラクチトール、含水ラクチトール、還元麦芽糖水アメなどが挙げられるが、このうち特にD-マンニトール、キシリトール、マルチトールが好ましい。本発明に用いられる糖アルコール類の粒子径については、特に制限はないが、粒子径が大きいと口腔内でのザラツキ感が生じ易いため、粒子径 500 μm 以下のものが好ましい。

本発明に用いられる無機賦形剤としては、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられるが、このうち特に合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウムが好ましい。無機賦形剤の粒子径については特に制限はないが、粒子径が大きいと口腔内でのザラツキ感が生じ易いため、粒子径 500 μm 以下が好ましい。

これらの賦形剤は、いずれか1種を用いてもよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

本発明に用いられるエリスリトールは、ブドウ糖発酵甘味料で、下記の構造式で表わされる4価の糖アルコールである。



エリスリトールは、融点 119°C の白色の結晶性粉末で、水に溶け易く、溶解熱 -42.9 cal/g で冷感を有し、吸湿性がなく、砂糖の $70\sim 80\%$ の甘味度を有する甘味剤である。本発明に用いられるエリスリトールの粒子径には、特に制約はないが、粒子径が大きいと、口腔内でのザラツキ感が生じ易いため、粒子径 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下のものが好ましい。

(a) 賦形剤と (b) エリスリトールとの合計配合量は、速崩壊性圧縮成型物の全重量に対して、 $30\sim 99$ 重量% の範囲が適当であるが、より好ましくは $50\sim 99$ 重量%、さらに好ましくは $70\sim 99$ 重量% である。 30 重量% 未満では、これらの成分の寄与が低下し崩壊性、溶解性が悪くなる。

また、(b) エリスリトールに対する (a) 賦形剤の配合量は、 $5\sim 100$ 重量% の範囲が適当であるが、より好ましくは $10\sim 70$ 重量%、さらに好ましくは $20\sim 50$ 重量% である。(a) 賦形剤を配合しないとエリスリトールに起因する打錠障害 (キャッピング現象：錠剤の上部が帽子状に横割れを起こす現象) が発生し易いが、(b) エリスリトールに (a) 賦形剤を配合するとこのような打錠障害が防止できる。一方、(b) エリスリトールに対する (a) 賦形剤の配合量が 100 重量% 以上ではエリスリトールの寄与が低下し、崩壊、溶解時間が長くなる。特に、セルロース類の場合は、エリスリトールに対し $5\sim 70$ 重量%、特に $5\sim 50$ 重量% が好ましい。

本発明に適用される薬効成分としては、特に制限はなく、用途に応じて添加することができ、粉末状、結晶状、油状、溶液状など何れの形状のものでも良い。

また、薬効成分のかわりに嗜好成分を添加してもよい。その一例を挙げれば以下の通りである。

ビタミン剤としては、例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE（酢酸d- α -トコフェロールなど）、ビタミンB₁（塩酸チアミンなど）、ビタミンB₂（リボフラビンなど）、ビタミンB₆（塩酸ピリドキシンなど）、ビタミンC（アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウムなど）、ビタミンB₁₂（酢酸ヒドロキシコバラミンなど）、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、パンテチンなどが挙げられる。

解熱鎮痛消炎薬としては、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、アミノピリンなどが挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば、酒石酸アリメマジン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸カルビノキサミン、ジメンヒドリナート、塩酸メクリジンなどが挙げられる。

鎮咳剤としては、例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、臭化水素酸デキストロメトルファン、ノスカピン、塩酸ノスカピンなどが挙げられる。

殺菌剤としては、例えば、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム、塩酸クロルヘキシジン、ヨウ素、ヨウ化カリウムなどが挙げられる。

制酸剤としては、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、ロートエクスなどが挙げられる。

生薬としては、例えば、アロエ、ウイキョウ、オウバク、オウレン、カンゾウ、ケイヒ、シュクシャ、センブリ、ダイオウ、ニンジン、赤芽柏、エンゴサク、マオウなどが挙げられる。

胃粘膜修復剤としては、例えば、塩酸セトラキサート、アズレンスルホン酸ナ

トリウム、アルジオキサ、L-グルタミン、銅クロロフィリンナトリウム、メチルメチオニンスルフォニウムクロライドなどが挙げられる。

鎮痛鎮痙剤としては、例えば、N-メチルスコポラミンメチル硫酸塩、臭化水素酸スコポラミン、臭化メチルアトロピン、臭化メチルスコポラミン、ベラドンナエキス、ロートエキス、アミノ安息香酸エチル、臭化ブチルスコポラミン、臭化チメピジウムなどが挙げられる。

便秘治療剤としては、例えば、アロエ、ダイオウ、ビサコジル、ピコスルファートナトリウムなどが挙げられる。

向精神薬としては、例えば、チミペロン、オキシペルチン、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、ハロペリドール、プロムペリドールなどが挙げられる。

H₂受容体拮抗剤としては、例えば、シメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセタートなどが挙げられる。

潰瘍治療剤としては、例えば、塩酸セトラキサート、テプレノン、スルピリド、スクラルファート、プラウノトール、ゲファルナートなどが挙げられる。

抗生物質としては、例えば、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、クロラムフェニコール類、エリスロマイシン類などが挙げられる。

降圧剤としては、例えば、ブテララジン、塩酸ヒドララジンなどが挙げられる。

不整脈治療剤としては、塩酸ピルジカイニド、塩酸プロカインアミドなどが挙げられる。

中枢神経興奮薬としては、カフェイン、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェインなどが挙げられる。

本発明で用いられる薬効成分は、1種又は2種以上を組み合わせ用いられる。好ましい薬効成分として、向精神薬、抗ヒスタミン薬、H₂受容体拮抗剤、潰瘍治療剤、ビタミン剤、胃腸薬、鎮咳去痰薬、便秘薬、鎮暈薬（乗り物酔い薬）、

中枢神経興奮薬などが挙げられる。又、人体用医薬品に限らず、動物薬、農薬、診断薬なども挙げられる。また、健康食品や栄養補助食品、口臭除去剤や歯垢染色剤、浴用剤、洗浄剤など、本発明の特性を活かした様々な用途に応用してもよい。

薬効成分の配合量は、その性質にもよるが固形成分全体の、通常 1 ～ 70 重量%、好ましくは 1 ～ 50 重量%、さらに好ましくは 1 ～ 30 重量%程度である。

本発明は、本発明の効果に支障のない限り、錠剤の製造に一般に用いられる種々の添加剤を含んでいても良い。

前記添加剤としては、例えば、滑沢剤、崩壊剤、賦形剤、結合剤、着色剤、着香剤、甘味剤、矯味剤、発泡剤、界面活性剤等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、硬化油などが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、アルギン酸、アルギン酸カルシウム、トラガント末、クロスポピドン、カンテン末、ベントナイトなどが挙げられる。

賦形剤としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、果糖、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、乳酸カルシウムなどが挙げられる。

結合剤としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、デキストリン、ペクチン、ポリアクリル酸ナトリウム、プルラン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば、食用黄色 5 号、食用赤色 2 号、食用青色 2 号などの食用色素；食用レーキ色素、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン、 β -カロチン、リボフラビンなどが挙げられる。

着香剤としては、例えば、オレンジ、レモン、ハッカ、メントール、各種香料

などが挙げられる。甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、グリチルリチン酸二カリウム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

矯味剤としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、イノシン酸二ナトリウム、L-グルタミン酸ナトリウム、ハチミツなどが挙げられる。

発泡剤としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などの酸と炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの塩基との組み合わせが挙げられる。

界面活性剤としては、例えば、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

これらの添加剤は、1種又は2種以上を用いて、速崩壊性圧縮成型物の製造工程の如何なる工程で添加されても良い。例えば、薬効成分、(a)賦形剤及び(b)エリスリトールの混合時、水分添加時、造粒時あるいはそれらの前後の工程で、適宜適量添加することができる。

本発明の速崩壊性圧縮成型物は、例えば(a)賦形剤と(b)エリスリトールを含有する実質的に乾燥状態の組成物を圧縮成型することにより、より具体的には(a)賦形剤、(b)エリスリトール、必要に応じて薬効成分及び前記添加剤を直接又は造粒後、それらを実質的に乾燥状態として打錠することにより製造される。さらに詳細には下記の通りである。

第1法

(a)賦形剤及び(b)エリスリトールと、必要に応じ薬効成分及び前記添加剤とを混合し、圧縮成型する(直接打錠法)。

第2法

(a)賦形剤及び(b)エリスリトールと、必要に応じ薬効成分及び前記添加剤とを混合し、板状圧縮成型又はスラッグ錠(大型の錠剤)に圧縮成型した後、粉碎し、所望により前記添加剤を加えて、実質的に乾燥状態として圧縮成型する

（乾式造粒－打錠法）。

第 3 法

（a）賦形剤及び（b）エリスリトールと、必要に応じ薬効成分及び前記添加剤とを混合し、水あるいはデンプン類又は／及び糖アルコール類の水溶液又は懸濁液を加えて造粒し、実質的に乾燥した後、所望により前記添加剤を加えて、実質的に乾燥状態として圧縮成型する（湿式造粒－打錠法）

第 4 法

薬効成分を A 群、B 群に分けて、第 3 法の湿式造粒法により、それぞれの顆粒を調整した後、所望により前記添加剤を加えて、実質的に乾燥状態として圧縮成型する（多顆粒－打錠法）。

本発明の速崩壊性圧縮成型物の製造は、一般に製剤の製造で用いられている装置により行われる。具体的には、混合は、V 型混合機、流動層造粒乾燥機、攪拌造粒機、ナウタミキサー、クロスロータリー式混合機などが用いられる。

乾式造粒の板状圧縮成型は、乾式造粒機が用いられ、スラッグ錠の圧縮成型は、ロータリー式打錠機が用いられる。

湿式造粒は、流動層造粒乾燥機、転動流動造粒コーティング装置、攪拌造粒機、円筒押出造粒機、湿式押出造粒機などが用いられる。

圧縮成型は、一般に錠剤の成型に使用される装置が用いられ、例えば、単発式打錠機、ロータリー式打錠機、ロータリー式積層打錠機などが挙げられる。

打錠の際の成型圧力は、成型物の硬度、口腔内あるいは水の中に入れた時の崩壊性、溶解性から任意に設定すれば良い。しかし、本発明の特徴のひとつは、成型圧力を高めても口腔内あるいは水の中に入れた時の崩壊性、溶解性が大きく損なわれないことである。従って、成型圧力は通常の錠剤と同程度で良く、 $400 \sim 2000 \text{ kg/cm}^2$ 、好ましくは $600 \sim 1800 \text{ kg/cm}^2$ 、より好ましくは $800 \sim 1600 \text{ kg/cm}^2$ 程度であり、成型物の密度が $800 \sim 1600 \text{ mg/cm}^3$ 、好ましくは $1000 \sim 1400 \text{ mg/cm}^3$ 程度で、硬度が、速崩壊性圧縮成

型物の直径又は最大長が10 mmの場合2 kg以上、好ましくは2～15 kg、より好ましくは3～10 kgを有するように設定すれば良い。

かくして得られる本発明の速崩壊性圧縮成型物は、口腔内あるいは水の中に入れた時の崩壊性、溶解性に優れ、かつ硬度が高く、さらに落下衝撃強度も強い。

本発明の速崩壊性圧縮成型物の崩壊性又は溶解性はその大きさによっても異なるが、日本薬局方による崩壊時間（日本薬局方第12改正の錠剤の項に記載されている崩壊試験法（補助盤なし）による測定値）が、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が、8 mm未満の場合60秒以内、8 mm以上10 mm未満の場合90秒以内、10 mm以上15 mm未満の場合120秒以内、15 mm以上20 mm未満の場合180秒以内、20 mm以上の場合240秒以内であるのが好ましい。また、口腔内での崩壊性又は溶解性は、口腔内に含むとき、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が、8 mm未満の場合40秒以内、8 mm以上10 mm未満の場合60秒以内、10 mm以上15 mm未満の場合90秒以内、15 mm以上20 mm未満の場合120秒以内、20 mm以上の場合180秒以内で崩壊又は溶解するものが好ましい。さらに好ましい崩壊性の具体例は、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が10 mmの場合、通常5～120秒、好ましくは5～60秒、さらに好ましくは5～30秒程度であり、口腔内での崩壊、溶解時間（健康な成人男子の口腔内で、水分を口に含まず唾液のみで錠剤が完全に溶解するまでの時間）が通常5～90秒、好ましくは5～60秒、さらに好ましくは5～30秒程度である。

本発明の速崩壊性圧縮成型物は、口中に含む時、唾液により次第に崩壊もしくは溶解するものであるが、口腔内の圧迫すなわち上アゴと舌による圧力、あるいは舌による摩擦、すなわち“なめる”動作等によって、より短時間で崩壊もしくは溶解する。口腔内の乾いた人、あるいは唾液の少ない人においては、水もしくはお湯を用いて口腔内で崩壊、溶解しても良く、又は、通常の錠剤と同様に水とともにそのまま服用しても何らさしつかえない。

なお、本発明の速崩壊性圧縮成型物は、瞬時（例えば1秒以内）に崩壊、溶解

しないため、口中に含んで食感を味わうこともでき、必要なら吐き出すことも可能である。

一方、本発明の速崩壊性圧縮成型物の硬度（錠剤硬度計による測定値）は、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が10 mmの場合、通常2 kg以上、好ましくは2～15 kg、さらに好ましくは3～10 kg程度であり、落下衝撃強度（錠剤を50 cmの高さからステンレス板の上に落下させた時の破損率： $(\text{破損錠剤} / \text{試験錠剤}) \times 100 (\%)$ ）は、通常0～50 %程度、好ましくは0～20 %程度、より好ましくは0 %である。

従って、本発明の速崩壊性圧縮成型物は、製剤の製造工程及び流通過程において崩れない、強い硬度を有し、PTP包装からの取り出しにも十分耐え、さらに、ボトル包装（ガラス、プラスチック等の容器に錠剤を入れた包装）にも適用可能な硬度を有する。すなわち、通常のPTP包装のアルミシートからの取り出し硬度は、錠剤の大きさ、形状により異なるが、例えば、直径8 mmの場合1 kg以上、直径10 mmの場合2 kg以上が好ましい。また、ボトル包装で、流通過程の衝撃に耐え得る錠剤の硬度としては、直径10 mmの場合で3 kg以上が好ましい。

一方、本発明の速崩壊性圧縮成型物は、甘味剤のエリスリトールを基剤に用いていることから、冷感があり、味が甘い。また、エリスリトールは糖アルコールであるため、他の糖アルコール類と同様にメイラード反応〔アミノ酸と糖類との反応による褐変現象（アミノ-カルボニル反応ともいう）〕が生じないため、アミノ基を有する薬効成分を含有しても褐変現象が起こりにくく、経時安定性が良い。

本発明の速崩壊性圧縮成型物は、老人や小児にとっても服用し易い製剤として、また、一般成人用の安全な製剤として、従来の製剤と同様に種々の病気の治療、予防に用いることができ、しかも、長期間の保存、安定性に優れている。

本発明の速崩壊性圧縮成型物の形状は、特に制限されないが、三角形、四角形、丸型、動物の形状、あるいは異形錠（キャプレット型）、リング錠（ドーナツ

状)、積層錠、有核錠等の錠剤を挙げることができる。また、識別のためのマーク、文字等を付すことができる。さらに、一般に被覆製剤の製造において用いられるコーティング法によって被覆されていても良い。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するがこれらは、本発明を限定するものではない。

試験方法

本発明の効果をさらに詳細に説明するため、参考例及び実施例で得られた錠剤について、下記のような製剤特性について試験した。

(1) 硬度試験

錠剤硬度計〔フロイント産業(株)：シュロイニゲル錠剤硬度計〕を用いて直径方向の硬度を測定した。試験は5錠について行い、その平均値を示す。

(2) 口腔内崩壊、溶解試験

健康な成人男子3名(25才、30才、30才)の口腔内の唾液(水を口に含まず)で、錠剤が完全に崩壊、溶解するまでの時間を測定した。結果は3名の平均値を示す。

(3) 崩壊試験

日本薬局方第12改正の錠剤の項に記載されている崩壊試験法に従い、補助盤を用いずに測定した〔富山産業(株)：崩壊試験器〕。試験は6錠について行い、その平均値を示す。

(4) 落下衝撃試験

錠剤を50cmの高さからステンレス板の上に落下させた時の破損率を測定した。試験は10錠について行い、その破損率を示す。

(5) 打錠圧力

打錠圧力を計測し、その平均打錠圧について、杵当たりの打錠圧(kg/杵)と

単位面積当たりの打錠圧に換算した値 (kg/cm^2) を示す。

(6) 錠剤密度

錠剤の重量、厚みを 10 錠について測定し、その平均値を用いて、次式より錠剤密度を求めた。 錠剤密度 = 錠剤の重量 / 錠剤の体積

参考例 1

参考用として、攪拌造粒機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42 メッシュ（ $350\ \mu\text{m}$ ）パス品〕及び乳糖を、それぞれ下記表 1 の 1 の処方で添加し、3 分間混合した後、水 40 ml を加えて造粒を行った。造粒後、流動層造粒乾燥機を用いて乾燥し、16 メッシュ篩（ $1000\ \mu\text{m}$ ）で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを 0.5 重量％添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、10 mm ϕ 隅丸平面の杵で、錠剤重量 400 mg、3 種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表 2 の 1 に示す。

参考例 2

参考用として、参考例 1 の乳糖を無水ブドウ糖に代え、表 1 の 2 の処方で、参考例 1 と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表 2 の 2 に示す。

参考例 3

参考用として、参考例 1 の乳糖を白糖に代え、表 1 の 3 の処方で、比較例 1 と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表 3 の 3 に示す。

参考例 4

参考用として、流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42 メッシュ（ $350\ \mu\text{m}$ ）パス品〕及び乳糖を、それぞれ下記表 1 の 4 の処方
で添加し、3 分間混合した後、ポリビニルアルコールの 5 w/v % 水溶液 200 ml を用いてスプレー圧 $2\ \text{kg}/\text{cm}^2$ 、スプレー液速度 $20\ \text{ml}/\text{min}$ で造粒を行った。乾燥後、16 メッシュ篩（ $1000\ \mu\text{m}$ ）で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを 0.5 重量％添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、10 mm ϕ 隅丸平

面の杵で、錠剤重量 400 mg、3 種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表 3 の 4 に示す。

表 1 処 方

参 考 例		1	2	3	4
成 分	エリスリトール	350 g	350 g	350 g	560 g
	乳糖	150 g	—	—	230 g
	無水ブドウ糖	—	150 g	—	—
	白糖	—	—	150 g	—
	ポリビニルアルコール	—	—	—	10 g
合 計		500 g	500 g	500 g	800 g

表 2 製剤特性

参 考 例		1			2		
打錠圧	(kg/杵)	598	722	1063	452	636	1126
	(kg/cm ²)	762	920	1354	576	810	1434
硬度	(kg)	1.4	1.8	2.1	0.9	1.3	2.5
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		37	43	45	46	58	77
崩壊時間 (秒)		46	39	30	43	50	65
落下衝撃強度 (%)		30	10	30	10	30	30
密度 (mg/cm ³)		1193	1210	1240	1156	1207	1251
備 考		硬度上がらず、1000kg/cm ² 以上でキャッピング発生			硬度上がらず、1000kg/cm ² 以上でキャッピング発生		

表 3 製剤特性

参 考 例		3			4		
打錠圧	(kg/杵)	467	690	995	695	1033	1247
	(kg/cm ²)	595	879	1268	885	1316	1588
硬度	(kg)	1.3	2.0	2.7	2.0	3.9	4.9
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		95	124	150	174	239	261
崩壊時間 (秒)		12	12	14	93	112	146
落下衝撃強度 (%)		10	20	30	10	0	0
密度 (mg/cm ³)		1174	1214	1243	1205	1241	1252
備 考		硬度上がらず、1000kg/cm ² 以上でキャッピング発生			口腔内崩壊時間が長い。キャッピングはなし		

実施例 1

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（350 μ m）パス品〕及びトウモロコシデンプンを、それぞれ下記表4の1の処方で添加し、3分間混合した後、水800 mlを用いてスプレー圧2 kg/cm²、スプレー液速度20 ml/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（1000 μ m）で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量％添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、10 mm ϕ 隅丸平面の杵で、錠剤重量400 mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表5の1に示す。

実施例 2

実施例1のトウモロコシデンプンを結晶セルロースに代え、表4の2の処方で、実施例1と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表5の2に示す。

実施例 3

実施例1のトウモロコシデンプンをトウモロコシデンプン及び部分アルファ化デンプンに代え、表4の3の処方で、実施例1と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表6の3に示す。

実施例 4

実施例1のトウモロコシデンプンをトウモロコシデンプン、結晶セルロース及び部分アルファ化デンプンに代え、表4の4の処方で、実施例1と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表6の4に示す。

表 4 処 方

実 施 例		1	2	3	4
成 分	エリスリトール	560 g	560 g	560 g	560 g
	トウモロコシデンプン	240 g	—	120 g	120 g
	結晶セルロース	—	240 g	—	40 g
	部分アルファー化デンプン	—	—	120 g	80 g
合 計		800 g	800 g	800 g	800 g

表5 製剤特性

実 施 例		1			2		
打錠圧	(kg/杵)	722	1091	1275	531	696	1021
	(kg/cm ²)	920	1390	1624	676	887	1301
硬度	(kg)	1.9	4.0	4.9	3.6	5.0	7.3
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		12	16	22	12	17	22
崩壊時間 (秒)		15	20	24	10	11	14
落下衝撃強度 (%)		0	0	0	0	0	0
密度 (mg/cm ³)		1162	1227	1246	1121	1164	1222
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし			キャッピングなし ザラツキ感なし		

表6 製剤特性

実 施 例		3			4		
打錠圧	(kg/杵)	706	1063	1176	729	1016	1224
	(kg/cm ²)	899	1354	1498	929	1294	1559
硬度	(kg)	1.9	3.9	4.6	1.2	2.1	3.0
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		13	16	16	18	24	28
崩壊時間 (秒)		31	34	35	35	43	37
落下衝撃強度 (%)		20	0	0	0	0	0
密度 (mg/cm ³)		1137	1195	1211	1115	1164	1190
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし			キャッピングなし ザラツキ感なし		

実施例 5

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（ $350\mu\text{m}$ ）パス品〕及びトウモロコシデンプンを、それぞれ下記表7の5の処方で添加し、3分間混合した後、D-マンニトールの20w/v%水溶液175mlを用いてスプレー圧 $2\text{kg}/\text{cm}^2$ 、スプレー液速度 $18\text{ml}/\text{min}$ で造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（ $1000\mu\text{m}$ ）で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、 10mm φ隅丸平面の杵で、錠剤重量400mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表8の5に示す。

実施例 6

実施例5のトウモロコシデンプンをトウモロコシデンプン及び結晶セルロースに代え、表7の6の処方で、実施例5と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表8の6に示す。

表7 処 方

実 施 例		5	6
成 分	エリスリトール	560 g	560 g
	トウモロコシデンプン	205 g	45 g
	結晶セルロース	—	160 g
	D-マンニトール	35 g	35 g
合 計		800 g	800 g

表 8 製剤特性

実 施 例		5			6		
打錠圧	(kg/杵)	826	1037	1446	552	703	920
	(kg/cm ²)	1052	1321	1842	703	895	1172
硬度	(kg)	0.9	1.5	3.0	3.1	4.3	5.9
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		19	23	29	23	27	33
崩壊時間 (秒)		24	27	28	26	26	26
落下衝撃強度 (%)		20	10	0	0	0	0
密度 (mg/cm ³)		1135	1169	1218	1128	1168	1205
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし			キャッピングなし ザラツキ感なし		

実施例 7

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（ $350\mu\text{m}$ ）パス品〕及びトウモロコシデンプンを、それぞれ下記表9の7の処方で添加し、3分間混合した後、キシリトールの70w/v%水溶液32mlを用いてスプレー圧 $2\text{kg}/\text{cm}^2$ 、スプレー液速度 $6\text{ml}/\text{min}$ で造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（ $1000\mu\text{m}$ ）で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、 $10\text{mm}\phi$ 隅丸平面の杵で、錠剤重量400mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表10の7に示す。

実施例 8

実施例7のトウモロコシデンプンをトウモロコシデンプン及び結晶セルロースに代え、表9の8の処方で添加し、3分間混合した後、キシリトールの8w/v%水溶液200mlを用いて実施例7と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表10の8に示す。

表9 処 方

実 施 例		7	8
成 分	エリスリトール	560 g	560 g
	トウモロコシデンプン	217.6 g	64 g
	結晶セルロース	—	160 g
	キシリトール	22.4 g	16 g
合 計		800 g	800 g

表 1 0 製剤特性

実 施 例		7			8		
打錠圧	(kg/杵)	836	1009	1259	481	713	837
	(kg/cm ²)	1065	1285	1604	613	908	1066
硬度	(kg)	1.1	1.4	2.2	2.9	5.3	6.3
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		20	22	26	15	23	31
崩壊時間 (秒)		63	57	65	23	25	30
落下衝撃強度 (%)		10	10	0	0	0	0
密度 (mg/cm ³)		1139	1165	1191	1109	1171	1195
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし			キャッピングなし ザラツキ感なし		

実施例 9

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（ $350\mu\text{m}$ ）パス品〕及び合成ヒドロタルサイトを、それぞれ下記表11の9の処方で添加し、3分間混合した後、水 800ml を用いてスプレー圧 $2\text{kg}/\text{cm}^2$ 、スプレー液速度 $20\text{ml}/\text{min}$ で造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（ $1000\mu\text{m}$ ）で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、 $10\text{mm}\phi$ 隅丸平面の杵で、錠剤重量 400mg 、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表12の9に示す。

実施例 10

実施例9の合成ヒドロタルサイトを沈降炭酸カルシウムに代え、表11の10の処方で、実施例9と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表12の10に示す。

表 1 1 処 方

実 施 例		9	10
成 分	エリスリトール	560 g	560 g
	合成ヒドロタルサイト	240 g	—
	沈降炭酸カルシウム	—	240 g
合 計		800 g	800 g

表 1 2 製剤特性

実 施 例		9			10	
打錠圧	(kg/杵)	696	833	1245	760	945
	(kg/cm ²)	887	1062	1586	968	1204
硬度	(kg)	2.1	2.8	5.5	2.1	2.7
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		13	14	19	42	47
崩壊時間 (秒)		19	21	21	106	100
落下衝撃強度 (%)		0	0	0	20	10
密度 (mg/cm ³)		1106	1132	1197	1301	1326
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし			キャッピングなし ザラツキ感なし	

実施例 1 1

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（ $350\mu\text{m}$ ）パス品〕及びアスコルビン酸を、それぞれ下記表13の11の処方で添加し、3分間混合した後、水 240ml を用いてスプレー圧 $1.5\text{kg}/\text{cm}^2$ 、スプレー液速度 $24\text{ml}/\text{min}$ で造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（ $1000\mu\text{m}$ ）で篩過し、結晶セルロースを下記表13の11の処方で添加し、さらに、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、 $10\text{mm}\phi$ 隅丸平面の杵で、錠剤重量 400mg 、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表14の11に示す。

実施例 1 2

実施例11のアスコルビン酸を硝酸チアミンに代え、表13の12の処方で、実施例11と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表14の12に示す。

表 1 3 処 方

実 施 例		11	12
成 分	エリスリトール	240 g	380 g
	アスコルビン酸	40 g	—
	硝酸チアミン	—	20 g
	結晶セルロース	120 g	40 g
合 計		400 g	440 g

表 14 製剤特性

実 施 例		11			12		
打錠圧	(kg/杵)	361	546	1039	275	1125	1425
	(kg/cm ²)	460	696	1324	350	1433	1815
硬度	(kg)	3.5	5.3	9.8	0.5	2.1	3.0
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		25	31	43	16	22	20
崩壊時間 (秒)		10	17	42	16	17	20
落下衝撃強度 (%)		0	0	0	10	0	0
密度 (mg/cm ³)		1110	1221	1317	1113	1254	1286
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし			キャッピングなし ザラツキ感なし		

実施例 13

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（350 μ m）パス品〕、シメチジン、結晶セルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、それぞれ下記表15の処方で添加し、3分間混合した後、D-マンニトールの8w/v%水溶液100mlを用いてスプレー圧1.5kg/cm²、スプレー液速度20ml/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（1000 μ m）で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。単発打錠機を用いて、10mm ϕ 隅丸平面の杵で、錠剤重量400mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した。

結果を下記表16に示す。

表15 処方

実 施 例		13
成 分	エリスリトール	342 g
	シメチジン	50 g
	結晶セルロース	20 g
	低置換ヒドロキシプロピルセルロース	20 g
	D-マンニトール	8 g
合 計		440 g

表 1 6 製剤特性

実 施 例		13		
打錠圧	(kg/杵)	275	595	1450
	(kg/cm ²)	350	758	1847
硬度	(kg)	0.6	1.3	4.1
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		31	30	38
崩壊時間 (秒)		22	22	25
落下衝撃強度 (%)		20	0	0
密度 (mg/cm ³)		1101	1205	1322
備考		キャッピングなし ザラツキ感なし		

実施例 1 4

(1) 流動層造粒乾燥機に、塩酸セトラキサート 5 4 0 0 g、アスパルテーム 8 1 g、トウモロコシデンプン 2 7 5 . 4 g を入れ、3 分間混合した後、ロートエキス 1 0 8 g を溶解した 3 w/v % ポリビニルアルコール溶液 2 5 2 0 ml を用いて、スプレー圧 1 . 7 5 kg/cm²、スプレー液速度 1 2 0 ml/min で造粒を行った。乾燥後、1 6 メッシュ篩 (1 0 0 0 μm) で篩過して整粒し、A 顆粒を得た。

(2) 流動層造粒乾燥機に、沈降炭酸カルシウム 3 0 0 0 g、水酸化マグネシウム 1 5 0 0 g、エリスリトール 1 0 5 0 g、トウモロコシデンプン 2 4 0 g を入れ、3 分間混合した後、3 w/v % ポリビニルアルコール溶液 2 0 0 0 ml を用いて、スプレー圧 2 . 7 5 kg/cm²、スプレー液速度 1 2 0 ml/min で造粒を行った。乾燥後、1 6 メッシュ篩 (1 0 0 0 μm) で篩過して整粒し、B 顆粒を得た。

(3) 流動層造粒乾燥機に、エリスリトール 5 4 9 0 g、トウモロコシデンプン 3 0 6 g を入れ、1 0 w/v % ロートエキス液 5 4 0 ml 及び精製水 1 7 0 0 ml を用いて、スプレー圧 1 . 5 kg/cm²、スプレー液速度 1 2 0 ml/min で造粒を行っ

た。乾燥後、16メッシュ篩(1000 μ m)で篩過して整粒し、C顆粒を得た。

(4) ℓ -メントール12gに軽質無水ケイ酸6g、トウモロコシデンプン102gを加え、よく混合した後、乳鉢で粉碎して、 ℓ -メントール10倍散を得た。

(5) 上記(1)で得られたA顆粒を660g、上記(2)で得られたB顆粒を1170g、上記(3)で得られたC顆粒を1950g、それぞれ秤取り、これに、上記(4)で得られた ℓ -メントール10倍散を60g、ステアリン酸マグネシウムを45g添加して、混合した。次に、単発打錠機を用いて、13mm ϕ 並Rの杵で、1錠重量647.5mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を表18に示す。

表 1 7 製剤処方

成 分		仕込み量 (g)
A 顆 粒	塩酸セトラキサート	5400
	ロートエキス	108
	アスパルテーム	81
	ポリビニルアルコール	75.6
	トウモロコシデンプン	275.4
	小 計	5940
B 顆 粒	沈降炭酸カルシウム	3000
	水酸化マグネシウム	1500
	ポリビニルアルコール	60
	エリスリトール	1050
	トウモロコシデンプン	240
	小 計	5850
C 顆 粒	ロートエキス	54
	エリスリトール	5490
	トウモロコシデンプン	306
	小 計	5850

表 1 8 製剤特性

打錠圧		硬 度 (kg)	口中崩壊時間 (秒)	崩壊時間 (秒)
(kg)	(kg/cm ²)			
841	634	4.3	64.9	32.8
1031	777	4.8	75.1	29.9
1328	1001	6.3	85.6	31.4

実施例 15

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（350 μ m）パス品〕、トウモロコシデンプン、無水カフェイン、硝酸チアミン、塩酸ピリドキシン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド及びアスパルテームを、それぞれ下記表19の処方で添加し、3分間混合した後、コーヒーの抽出物の5w/v%水溶液100mlを用いてスプレー圧1.5kg/cm²、スプレー液速度15ml/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（1000 μ m）で篩過し、 ℓ -メントールの10倍散（トウモロコシデンプン8.5重量部に ℓ -メントール1重量部及び軽質無水ケイ酸0.5重量部を加え、乳鉢で混合粉碎したもの）を1重量%及びステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、8mm ϕ 隅丸平面の杵で、錠剤重量240mg、2種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表20に示す。

表 19

実 施 例		15
成 分	エリスリトール	176 g
	トウモロコシデンプン	334 g
	無水カフェイン	50 g
	硝酸チアミン	3.3 g
	塩酸ピリドキシン	1.7 g
	パントテン酸カルシウム	7 g
	ニコチン酸アミド	5 g
	コーヒー抽出物	5 g
	アスパルテーム	18 g
	合 計	600 g

表 2 0 製剤特性

実 施 例		15	
打錠圧	(kg/杵)	618	1025
	(kg/cm ²)	1230	2040
硬度 (kg)		0.5	2.0
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		30	45
崩壊時間 (秒)		40	67
落下衝撃強度 (%)		40	0
密度 (mg/cm ³)		960	960

産業上の利用可能性

本発明の速崩壊性圧縮成型物は、口腔内あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有しているため、服用が容易であり、かつ強い硬度を有しているため、製造工程や流通過程における保存安定性に優れている。

従って、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に老人、小児、嚥下困難な患者の病気の治療や予防に好適に用いることができる。

また、本発明の製造法によれば、上記のような優れた特性を有する速崩壊性圧縮成型物を、複雑な製造工程や特殊な設備を要することなく、極めて容易に製造することができる。

さらに、本発明の製造法は、乾式打錠法であることから、多顆粒法による錠剤や積層錠等にもすることができ、相互に配合変化する薬物等の配合剤にも適用できる。

請 求 の 範 囲

1. (a) 賦形剤と(b) エリスリトールを含有することを特徴とする速崩壊性圧縮成型物。
2. 賦形剤が、デンプン類、セルロース類及び糖アルコール類から選ばれる1種又は2種以上である有機賦形剤、並びに無機賦形剤から選ばれる1種又は2種以上である請求項1記載の速崩壊性圧縮成型物。
3. デンプン類が、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン及びアルファー化デンプンから選ばれる1種又は2種以上である請求項2記載の速崩壊性圧縮成型物。
4. デンプン類がトウモロコシデンプンである請求項3記載の速崩壊性圧縮成型物。
5. セルロース類が、結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びカルメロースから選ばれる1種又は2種以上である請求項2記載の速崩壊性圧縮成型物。
6. 糖アルコール類が、D-マンニトール、キシリトール及びマルチトールから選ばれる1種又は2種以上である請求項2記載の速崩壊性圧縮成型物。
7. 無機賦形剤が、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム及び無水リン酸水素カルシウムから選ばれる1種又は2種以上である請求項2記載の速崩壊性圧縮成型物。
8. 薬効成分を含有する請求項1～7のいずれか1項記載の速崩壊性圧縮成型物。
9. 薬効成分が、ビタミン剤、解熱鎮痛消炎剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、殺菌剤、制酸剤、生薬、胃粘膜修復剤、鎮痛鎮痙剤、便秘治療剤、H₂受容体拮抗剤、潰瘍治療剤、抗生物質、降圧剤、不整脈治療剤、胃腸薬、去痰薬、鎮暈薬（乗り物酔い薬）及び中枢神経興奮薬から選ばれる1種又は2種以上である請求項8記載の速崩壊性圧縮成型物。

10. 薬効成分が、塩酸セトラキサート、シメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジン、ニザチジン及び塩酸ロキサチジンアセタートから選ばれる1種又は2種以上である請求項8記載の速崩壊性圧縮成型物。

11. (a) 賦形剤と(b) エリスリトールとの合計配合量が、速崩壊性圧縮成型物の全重量に対して30～99重量%である請求項1～10のいずれか1項記載の速崩壊性圧縮成型物。

12. (b) エリスリトールに対する(a) 賦形剤の配合量が、5～100重量%である請求項1～11のいずれか1項記載の速崩壊性圧縮成型物。

13. 錠剤である請求項1～12のいずれか1項記載の速崩壊性圧縮成型物。

14. 日本薬局方の崩壊試験法の錠剤の項に記載の方法により試験するとき(補助盤なし)、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が、8mm未満の場合60秒以内、8mm以上10mm未満の場合90秒以内、10mm以上15mm未満の場合120秒以内、15mm以上20mm未満の場合180秒以内、20mm以上の場合240秒以内で崩壊又は溶解する請求項1～13のいずれか1項記載の速崩壊性圧縮成型物。

15. 口腔内に含むとき、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が、8mm未満の場合40秒以内、8mm以上10mm未満の場合60秒以内、10mm以上15mm未満の場合90秒以内、15mm以上20mm未満の場合120秒以内、20mm以上の場合180秒以内で崩壊又は溶解する請求項1～14のいずれか1項記載の速崩壊性圧縮成型物。

16. 速崩壊性圧縮成型物の密度が800～1600mg/cm³である請求項1～15のいずれか1項記載の速崩壊性圧縮成型物。

17. 速崩壊性圧縮成型物の硬度が、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が、8mm未満の場合0.5kg以上、8mm以上10mm未満の場合1kg以上、10mm以上15mm未満の場合2kg以上、15mm以上20mm未満の場合3kg以上、20mm以上の場合4kg以上を有するものである請求項1～16のいずれか1項記載の速崩壊

性圧縮成型物。

18. (a) 賦形剤と(b) エリスリトールを含有する実質的に乾燥状態の組成物を圧縮成型することを特徴とする速崩壊性圧縮成型物の製造法。

19. 圧縮成型が、打錠である請求項18記載の製造法。

20. 圧縮成型の圧力が400～2000 kg/cm²である請求項18又は19記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K47/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-271054, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), October 19, 1993 (19. 10. 93) (Family: none)	1 - 20
A	JP, 5-310558, A (Lion Corp.), November 22, 1993 (22. 11. 93) (Family: none)	1 - 20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 9, 1997 (09. 09. 97)

Date of mailing of the international search report

September 17, 1997 (17. 09. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ A 61 K 47/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ A 61 K 47/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 5-271054, A (武田薬品工業株式会社), 19.10月.1993(19.10.93), (ファミリーなし)	1-20
A	J P, 5-310558, A (ライオン株式会社), 22.11月.1993(22.11.93), (ファミリーなし)	1-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.09.97

国際調査報告の発送日

17.09.1997

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘 貴 謙 二

印

4 C

7 4 3 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3452